

<https://helda.helsinki.fi>

Laminopatiat - harvinaisten sairauksien kasvava joukko

Virtanen, Laura

2018

Virtanen , L , Gullmets , J , Heliö , T & Taimen , P 2018 , ' Laminopatiat - harvinaisten sairauksien kasvava joukko ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 16 , Sivut 1567-1575 . < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14469> >

<http://hdl.handle.net/10138/304186>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Laura Virtanen, Josef Gullmets, Tiina Heliö ja Pekka Taimen

Laminopatiat – harvinaisten sairauksien kasvava joukko

Laminopatiat ovat heterogeeninen ryhmä harvinaistauteja, joiden kliininen fenotyyppi vaihtelee laajentavasta kardiomyopatiasta lihas- ja lipodystrofoihin sekä hyvin harvinaisiin monielinsairauksiin kuten ennenaikaiseen vanhenemiseen (progeria). Tauteja yhdistää mutaatio tuman lamiineja tai niihin sitoutuvaa proteiinia koodaavassa geenissä. Tautiyhteyden paljastumisen myötä lamiineihin liittyvä solubiologinen perustutkimus on siirtynyt 20 vuodessa translationaaliseen tutkimukseen ja ensimmäisiin kliinisiin hoitokokeisiin.

Solun tumaa ympäröi tumakotelo, jonka muodostavat tumakalvo, tumalevy (nuclear lamina) ja tumahuokoset (**KUVA 1**). Tumakalvon sisäpintaan kiinnittyvä verkkomainen tumalevy rakentuu pääosin tuman välikokoisia säikeitä muodostavista proteiineista eli lamiineista, jotka jaetaan rakenteensa perusteella A- ja B-tyyppiin. Ihmisellä lamiinigeenejä on kolme (*LMNA*, *LMNB1* ja *LMNB2*). Kaikki A-tyypin lamiinit (A, C, AΔ10 ja C2) ovat *LMNA*-geenin vaihtoehtoisen silmukoinnin tuotteita. *LMNB1*-geeni koodittaa puolestaan lamiinia B1 ja *LMNB2*-geeni lamiineja B2 ja B3. A-tyypin lamiineja tuotetaan enimmäkseen erilaistuneissa soluissa, kun taas B-tyypin lamiineja esiintyy kaikissa solutyypeissä (1).

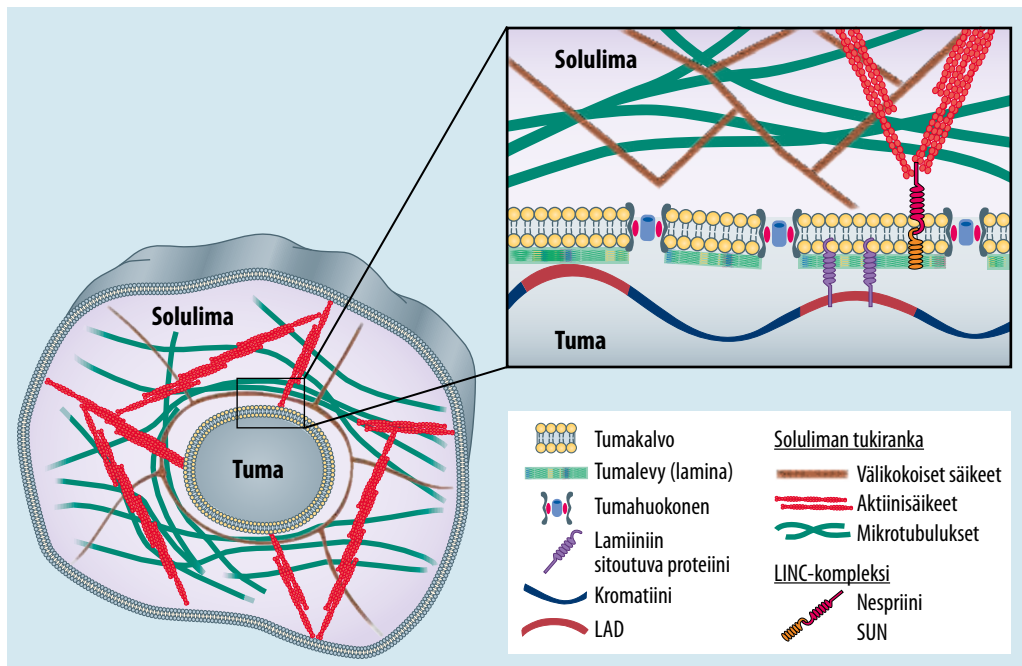
Lamiinien rakenne

Kaikilla lamiineilla on pitkä alfa-helikaaalinen keskiosa sekä nonhelikaaliset amino- ja karboksiterminaaliset päät. Kahden lamiini-polypeptidin muodostamat dimeerit voivat yhdistyä toisiinsa ketjumaisesti ja edelleen rinnakkain lamiinisäikeiksi in vitro (**KUVA 2**) (2). Solutasolla lamiinit muodostavat 3,5 nm:n läpimittaisia säikeitä, mutta tumalevyn tarkka molekyyli-tason rakenne on yhä epäselvä (3). Lisäksi osa lamiineista sijaitsee tumalevystä erillään tuman sisäosassa (1). Lamiineihin sitoutuvia proteiineja tunnetaan yli 50 erilaista. Nämä interaktioproteiinit voidaan jakaa karkeasti ra-

kenteellisiin proteiineihin (esimerkiksi aktiini, nespriini, SUN1/2) sekä signaalointimolekyyliihin ja transkriptiotekijöihin (esimerkiksi pRB, ERK1/2, SREBP). Osa vuorovaikutuksista on kuitenkin epäsuoria tai esiintyy vain tietyissä solutyypeissä (4).

Lamiinien tehtävät

Tumalevy tukee mekaanisesti tuman muotoa. Mitoosissa lamiinien fosforylaatio-defosforylaatio säätelee tumakotelon hajoamista ja järjestäytymistä uudelleen. Tumalevyn rakenne ohjaa osaltaan kromatiinin järjestäytymistä ja geenien ilmentymistä. Kromatiinissa on arviolta 1 300 kohtaa (35–40 % genomista), joihin lamiinit voivat kiinnittyä (**KUVA 1**). Nämä LAD-alueet (lamina associated domain) sisältävät enimmäkseen transkriptionaalisesti inaktiivista heterokromatiinia sekä lamiineihin sitoutuvia proteiineja (5). A-tyypin lamiinit voivat myös sitoutua transkriptionaalisesti aktiiviseen eukromatiiniin tuman keskiosissa yhdessä Lap2α-proteiinin kanssa (6). Lisäksi lamiinit osallistuvat DNA:n replikaatioon ja DNA-vaurioiden korjaukseen (7). Tumalevy on mekaanisesti yhteydessä soluliman tukirankaan ja solunulkoiseen tilaan niin sanotun LINC-kompleksin (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton) välityksellä (**KUVA 1**). LINC-kompleksin välittämä mekaaninen ärsyke, ”mekanotransduktio”, ohjaa solun transkriptiota ympäröivien olosuh-



KUVA 1. Tumakotelon rakenne. Tumalevy on suorassa vuorovaikutuksessa sisemmän tumakalvon kanssa ja kiinnittyy kromatiiniin suoraan tai epäsuorasti LAD-alueiden (lamina associated domain) sekä lamiineihin sitoutuvien proteiinien välityksellä. Nespriini ja SUN-proteiinin muodostama LINC-kompleksi (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton) yhdistää tumalevyn soluliman tukirankaan.

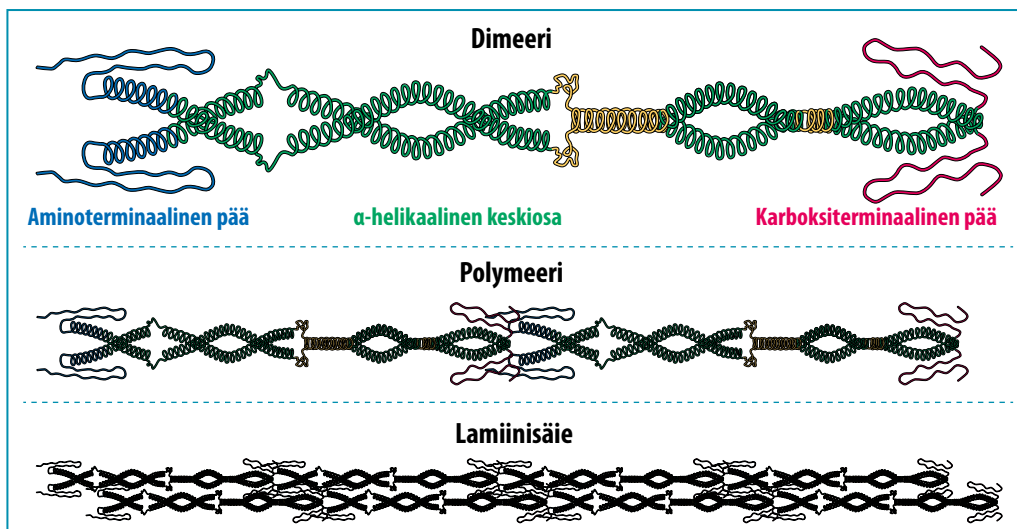
teiden mukaan. Täten lamiineilla on oleellinen rooli solun sopeutuessa siihen kohdistuvaan mekaaniseen rasitukseen (8). A-tyyppien lamiinien määrä korreloikin suoraan tumen lujuuteen, ja niitä on runsaasti kudoksissa, jotka ovat jatkuvassa mekaanisessa rasituksessa kuten luussa ja sydänlihaksessa (9). Tämän uskotaan suojaavan solujen DNA-rakennetta mekaaniselta stressiltä.

Laminopatiat

Vuodesta 1999 lähtien on tunnistettu yli 500 *LMNA*-geenin mutaatiota, jotka aiheuttavat heterogeenisen ryhmän perinnöllisiä tauteja (10). Pääpiirteissään taudit voidaan jakaa lihas-, rasva- tai hermokudosta vaurioittaviin tauteihin sekä äärimmäisen harvinaisiin monielinsairauksiin. Myös *LMNB1*- ja *LMNB2*-geeneistä sekä lamiineihin liittyviä tumakotelon proteiineja koodaavista geeneistä on tunnistettu lisääntyvästi mutaatioita, minkä vuoksi tautiryhmää on alettu kutsua yhteisesti laminopatioiksi tai envelopatiaoiksi (TAULUKKO).

Sydän- ja luurankolihasen taudit

Yleisin *LMNA*-geenin mutaatioihin liitetty kliininen fenotyyppi on laajentava kardiomyopatia (11). Harvemmin todetaan aarytmogeenista kardiomyopatiaa (12). Autosomissa vallitsevasti periytyvän taudin peruspiirteitä ovat sydämen sähköisen toiminnan häiriöt, erityisesti varhaisella iällä ilmenevä eteis-kammiokatkos, eteisvärinä sekä myöhemmin kammiotakykardiataipumus (KUVA 3). Osalla potilaista nähdään myös klassiset laajentavan kardiomyopatian muutokset: vasemman kammion supistumishäiriö ja laajeneminen. Sydänperäisen äkkikuoleman riski on selvästi suurentunut jopa ennen vajaatoiminnan kehittymistä. *LMNA*-geenin mutaatiot ovat toiseksi yleisin perinnöllisen laajentavan kardiomyopatian (dilatoiva kardiomyopatia, DCM) syy ja selittävät 6 % tapauksista. Arvioitu esiintyvyys väestössä on 2,5–25/100 000 (13). *LMNA*-geenin mutaatioihin liittyy keskimääräistä huonompi ennuste ja lähes sataprosenttinen penetranssi, minkä vuoksi potilaat ajautuvat usein sydänsiirtoon



KUVA 2. Lamiinien rakenne ja sitoutuminen. Kaikilla lamiineilla on pitkä alfa-helikaalinen keskiosa sekä non-helikaaliset amino- ja karboksiterminaaliset päät. Kahden lamiini-polypeptidin muodostamat dimeerit yhdistyvät toisiinsa ketjumaisesti ja edelleen rinnakkain lamiinisäikeiksi, jotka muodostavat tumalevyn.

keskimäärin 40–50-vuotiaana. Suomalaisessa sydänsiirtoaineistossa 9 %:lla aikuispotilaista todettiin *LMNA*-geenin mutaatio (14).

Emery–Dreifussin lihasdystrofian (EDMD) taustalla voi olla X-kromosomissa peittyvästi periytyvä mutaatio emeriiniä koodaavassa *EMD*-geenissä tai *FHL1*-geenissä (X-linked EDMD, XL-EDMD). Vastaava taudinkuva voi periytyä autosomissa vallitsevasti (AD-EDMD) tai peittyvästi (AR-EDMD) *LMNA*-geenin mutaation vuoksi (15). Harvoissa tapauksissa taustalla voi olla mutaatio tumakotelon nespriiniä 1 ja 2 koodittavissa *SYNE1*- ja *SYNE2*-geeneissä (16). Emeriini, *FHL1* ja lamiini A/C sitoutuvat toisiinsa tumakotelon alueella, minkä vuoksi EDMD:iden patomekanismeissa lieene yhteisiä piirteitä. Tautiin liittyvät lapsuudessa ilmenevät niskan, selkärangan, kyynärnivekten sekä akillesjänteiden jäykistymät (kontraktuurat), olkavarsien ja säärien alueelta alkava, hitaasti etenevä lihasheikkous ja -atrofia sekä myöhemmin kehittyvä laajentava kardiomyopatia ja rytmihäiriöt. Taudinkulku voi vaihdella saman mutaation kantajien välillä. Arviot EDMD:n esiintyvyydestä vaihtelevat välillä 0,1–1/100 000 (17). X-kromosomaalinen tauti ilmenee ensisijaisesti pojilla tai miehillä, mutta osalla mutaatiota kantavista naisista esiintyy lihasheikkoutta ja sydämen johtumishäiriöitä.

Lantio-hartialihasdystrofia (LGMD) on heterogeeninen tautiryhmä, joka voidaan jakaa tautigeenien perusteella lukuisiin alaryhmiin (18). Tyypin 1B taustalla on *LMNA*-geenin mutaatio, ja tauti periytyy autosomissa vallitsevasti. Tautia hallitsee raajojen proksimaalisten lihasten heikkous ja surkastuminen. Useimmilla potilailla on myös sydämen rytmi- ja johtumishäiriöitä sekä DCM:n piirteitä. Tauti muistuttaa EDMD:tä, mutta merkittäviä lihaskontraktuuria ei esiinny. LGMD:n esiintyvyydeksi on arvioitu 3–5/100 000, ja murto-osa tapauksista on *LMNA*-geenin mutaation aiheuttamia (19).

Myös kongenitaalisen lihasdystrofian taustalla voi olla *LMNA*-geenin mutaatio. Osalla potilaista todetaan vaikea syntymänjälkeinen lihasheikkous ja hengitysvaikeuksia. Lievempää muotoa sairastavat potilaat voivat oppia kävelemään mutta taudinkuvaa hallitsee pään vaikea kannatteleminen. Tautiin voi liittyä kognitiivisen kehityksen viivästyistä ja sydämen rytmihäiriöitä (20,21).

Rasvakudoksen taudit

Dunniganin familiaalisen osittaisen lipodystrofian (FPLD2) tyyppilöydöksiä ovat raajojen ja pakaroiden alueen ihonalaisen rasvakerroksen

TAULUKKO. Laminopatiat ja envelopatit (10).

Kategoria ja taudit	Periytymistapa	Lyhenne	OMIM ¹	Geeni
Lihaksien taudit				
Laajentava kardiomyopatia 1A	AD	CMD1A	#115200	LMNA
Emery–Dreifussin lihasdystrofia	XL	EDMD1	#310300	EMD
	AD	EDMD2	#181350	LMNA
	AR	EDMD3	#604929	LMNA
	AD	EDMD4	#612998	SYNE1
	AD	EDMD5	#612999	SYNE2
	XL	EDMD6	#300696	FHL1
	AD	EDMD7	#614302	TMEM43
Lantio-hartialihasdystrofia, tyyppi 1B	AD	LGMD1B	#159001	LMNA
Arytmogeeninen oikean kammion kardiomyopatia	AD	ARVD7	#609160	LMNA
Kongenitaalinen lihasdystrofia	AD	CMD	#613205	LMNA
Rasvakudoksen taudit				
Familiaalinen osittainen lipodystrofia, tyyppi 2	AD	FPLD2	#151660	LMNA
Hankinnainen osittainen lipodystrofia	AD	APL	#608709	LMNB2
Neurologiset oireyhtymät				
Charcot–Marie–Toothin tauti, tyyppi 2B1	AR	CMT2B1	#605588	LMNA
Leukodystrofia, aikuisiän	AD	ADLD	#169500	LMNB1
Spinaalinen lihasatrofia	AD	AD-SMA	#182980	LMNA
Monielinsairaudet – progeria				
Hutchinson–Gilfordin oireyhtymä	AD	HGPS	#176670	LMNA
Restriktiivinen dermopatia	AD	RD	#275210	LMNA
	AR	RD		ZMPSTE24
Mandibuloakraalinen dysplasia	AD, AR	MADA	#248370	LMNA
	AR	MADB	#608612	ZMPSTE24
Epätyypillinen Wernerin oireyhtymä	AD	WRN	#277700	LMNA
Muut oireyhtymät				
Akrogeria, Gottronin tyyppi	AD		#201200	LMNA
Synnyynnäinen sytytyypiepäsuhta	AD	CFTDM	#255310	LMNA
Sydän-käsioireyhtymä, slovenialainen tyyppi	AD		#610140	LMNA
Greenbergin skeletaalinen dysplasia	AD, AR	GRBGD	#215140	LBR
Pelger–Huëtin anomalia	AD	PHA	#169400	LBR

¹ Online Mendelian Inheritance in Man -tietokanta

AD = autosomaalinen vallitseva, AR = autosomaalinen peittyvä, XL = X-kromosomaalinen

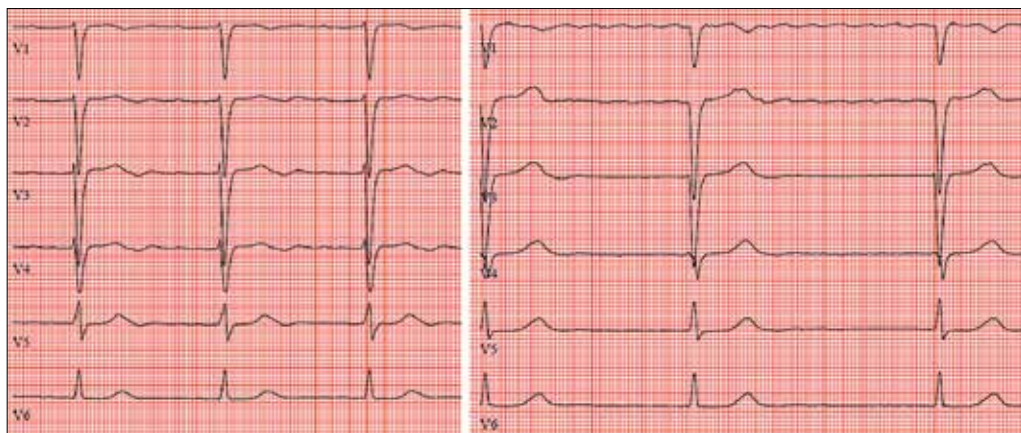
häviäminen ja rasvan kertyminen kasvojen, niskan ja selän alueelle. Potilailla havaitaan usein myös insuliiniresistenssiä, tyypin 2 diabetesta, dyslipidemiaa ja hypertensiota. FPLD:n arvioitu esiintyvyys on 1/100 000 ja LMNA-geenin mutaatiot ovat yleisimmin kuvattuja (22).

Hankinnainen osittainen lipodystrofia muistuttaa FPLD:tä mutta alaraajojen rasvakudos tyypillisesti säästyy. Potilaiden suvussa ei esiinny lipodystrofiaa, ja tautiin liittyy usein autoimmuunisairauksia kuten membranoproliferatiivista glomerulonefriittä. Osalla potilaista

on todettu heterotsygoottinen LMNB2-geenin mutaatio (23).

Neurologiset oireyhtymät

Charcot–Marie–Toothin taudin tyyppi 2B1 on perifeerinen neuropatia, jossa esiintyy isojen aksonien degeneraatiota sekä motorisissa että sensorisissa hermoissa. Vallitsevia oireita ovat toisella ikävuosikymmenellä alkava raajojen lihasten surkastuminen sekä jänneheijasteiden heikentyminen. Osalla todetaan kaarijalka (pes



KUVA 3. Aiemmin terveellä 49-vuotiaalla naisella todettiin anestesian induktiossa hetkellinen bradykardia ja totaaliblokki. EKG:ssa oli sinusrytmi, mutta PR-aika 292ms (I asteen AV-katkos), pienet P-aallot ja V1-3-kytkentöjen matalat R-piikit herättivät epäilyn laminopatiasta (vasen kuva). Vuoden kuluttua ilmaantunut eteisvärinä jäi pysyväksi (oikea kuva). Viidenkymmenenneljän vuoden iässä havaittiin yhä pidempiä lyöntivälejä ja potilaalle asetettiin kammiotahdistin. Vasemman kammion koko ja supistuvuus ovat toistaiseksi säilyneet oleellisesti normaaleina. Potilaalla todettiin heterotsygoottisena *LMNA*-geenin patogeeninen mutaatio c.1085delT, p. (Leu363Trpfs*117).

cavus). Tauti on yhdistetty autosomissa peittyvästi periytyvään p.(Arg298Cys)-pistemutaatioon *LMNA*-geenissä (24).

Aikuisiän autosomaalinen vallitseva leukodystrofia (ADLD) on 40–50 vuoden iässä kehittyvä ja kuolemaan johtava aivojen valkean aineen sairaus, jonka taustalla on keskushermoston symmetrinen demyelinisaatio. Oirekuva voi muistuttaa ensisijaisesti etenevää MS-tautia. ADLD-potilailla on todettu ylimääräinen *LMNB1*-geenin kopio (25).

Lisäksi hyvin harvinainen autosomissa vallitsevasti periytyvä spinaalinen lihasatrofia on yhdistetty osalla potilaista *LMNA*-geenin mutaatioihin. Taudissa selkäytimen etusarven rappeuma johtaa symmetriseen lihasheikkouteen ja atrofiaan aikuisiällä. Osalla potilaista esiintyy sydämen rytmihäiriöitä (26).

Monielinsairaudet

Hutchinson–Gilfordin oireyhtymän (HGPS) esiintyvyys on 1:4–8 000 000, ja tunnistettuja potilaita on tällä hetkellä elossa noin sata maailmanlaajuisesti. Potilaista 80 %:lla on *LMNA*-geenin synonyyminen de novo -pistemutaatio p.(Gly608=), joka johtaa silmukointihäiriöön ja 50 aminohapon deletioon lamii-

ni A:n esiasteessa (27). Syntyessään terveillä lapsilla ilmenee ensimmäisten elinkuukausien aikana kasvun hidastumista, hiustenlähtöä ja sklerodermaa muistuttavia ihomuutoksia. Myöhemmin potilaille kehittyy osteoporoosi, munuaisten vajaatoimintaa, näön heikkenemistä sekä valtimonkovettumistauti, jonka komplikaatiot johtavat kuolemaan keskimäärin 15 vuoden iässä (28). *LMNA*-geenin mutaatioita on löydetty myös lievempää progeriaa, kuten epätyypillistä Wernerin oireyhtymää sairastavilta potilailta.

Restriktiivinen dermopatia on ensimmäisinä elinpäivinä kuolemaan johtava oireyhtymä, jonka taustalla on *LMNA*-geenin tai prelamiinia muokkaavan entsyymin (ZMPSTE24) mutaatio. Tautiin liittyy sikiöaikainen hidaskasvuisuus, normaalia kireämpi ja hyperkeratoottinen iho, luuston kehityshäiriöitä ja keuhkojen hypoplasia (29).

Mandibuloakraalinen dysplasia on autosomissa peittyvästi periytyvä tauti, joka on liitetty muutamiin *LMNA*-geenin mutaatioihin (30). Taudille on ominaista kasvun hidastuminen, mandibulan ja solisluun hypoplasia ja akroosteolyysi, ihon pigmenttimuutokset sekä osittainen lipodystrofia. Tauti alkaa oireilla muuttaman vuoden iässä.

Ydinasiat

- ▶ Laminopatioilla tarkoitetaan harvinaistauksia, joiden taustalla on mutaatio tuman lamiineja tai niihin sitoutuvaa tumakotelon proteiinia koodaavassa geenissä.
- ▶ Laminopatiat voivat ilmetä muun muassa sydämen johtumishäiriönä ja vaikeina kardiomyopatioina, lihas- ja lipodystrofioina, neuropatioina tai vaikeina monielinsairauksina kuten ennenaikaisena vanhenemisena (progeria).
- ▶ Laminopatioiden kliinisessä ilmiasussa voi esiintyä päällekkäisyyttä, ja erityisesti lihastautien kohdalla on huomioitava fa-taalin rytmihäiriön riski.

Muut laminopatiat

LMNA-mutaatioita on kuvattu yksittäin useissa harvinaisissa oireyhtymissä, joiden fenotyyppiin liittyy piirteitä edellä kuvatuista sairauksista (**TAULUKKO**) (10). Tällaisia ovat muun muassa Gotttronin akrogeria, artropatia progerian piirtein, synnytyksen syytyypiepäsuhta, sydän-käsioireyhtymä sekä suvuittain esiintyvä eteisvärinä.

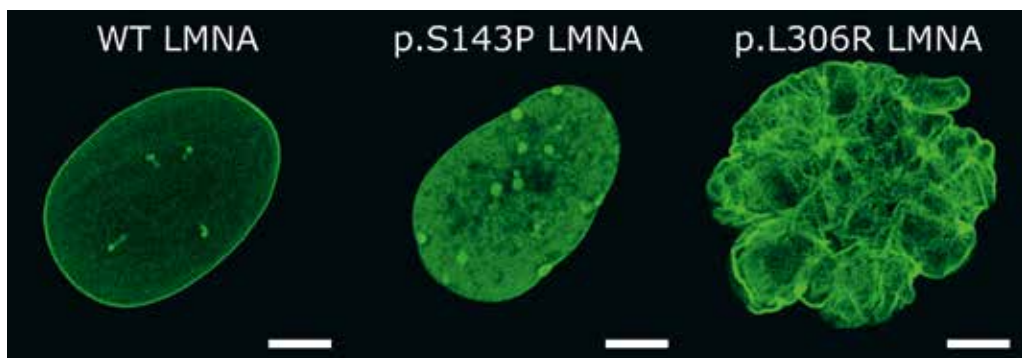
Patofysiologia ja terapeutiset näkymät

Laminopatioiden lisääntyvä tautikirjo on monimuotoisuudessaan kiehtova. Yllättäen samaan kliiniseen ilmiasuun johtavat *LMNA*-geenin mutaatiot eivät useinkaan keskity tietyle geenialueelle, vaan voivat sijoittua eri puolille geeniä. Saman kodonin pistemutaatio voi myös johtaa eri tautiin riippuen siitä, millä aminohapolla tämä on korvautunut. Lisäksi taudin fenotyyppi voi vaihdella jopa samaa mutaatiota kantavien perheenjäsenten välillä. Täten taudin ilmaantumiseen ja fenotyyppiin vaikuttavat myös ulkoiset tekijät ja potilaan muu perimä.

Laminopatiat affisioivat pääosin mesenky-maalisia kudoksia, minkä uskotaan johtuvan

A-tyypin lamiinien suuresta määrästä näissä kudoksissa. *LMNA*-poistogeenisten hiirten ilmiasua hallitsee pienikokoisuus, sydämen kehityshäiriöt ja luurankolihasen myopatia (31). B-tyypin lamiinien poisto johtaa puolestaan aivojen ja keuhkojen kehityshäiriöihin sekä varhaiseen postnataaliseseen kuolemaan (32). Tunnettuja tautimutaatioita jäljittelevät siirtogeeniset hiirimallit *LMNA*^{H222P/H222P} ja *LMNA*^{N195K/N195K} vastaavat ilmiasultaan EDMD:aa ja DCM:a johtumishäiriöineen. Vastaavasti *LMNA*^{G609G/G609G} ja *ZMPSTE24*^{-/-} hiiret kehittävät progerian ja kuolevat ennenaikaisesti (33). Nämä eläinmallit ovat olleet oleellisessa asemassa erityisesti uusia terapioidia testattaessa.

Eri laminopatioiden solutason mekanismit tunnetaan edelleen huonosti. Parhaiten ymmärretään HGPS:ään liittyvä patobiologia, mikä on johtanut nopeasti myös klinisiin sovelluksiin. Normaaleissa soluissa farnesyylitransferaasientsyymi liittyy farnesyyliryhmän prelaamiini A:n karboksiterminaliseen päähän, jonka *ZMPSTE24*-entsyymi myöhemmin leikkaa pois. Mutantista lamiini A:sta (progeriini) kriittinen pilkkomiskohta puuttuu, ja progeriini jää farnesyloituneeksi. Progeriinin kumulotuminen tumakoteloon johtaa tuman epänormaaliin muotoon, kromatiinin järjestymisen häiriöön ja solujen ennenaikaiseen senesenssiin. Koska progeriinin määrä kantasoluissa ja hermosoluissa on hyvin vähäinen, sikiöaikainen kehitys etenee normaalisti, eikä potilailla esiinny kognitiivisen toiminnan häiriöitä. Sen sijaan lihakset, verisuonet, luu ja rasvakudos rappeutuvat nopeasti. Progerian hiirimallissa farnesyylitransferaasi-inhibiittori (FTI) pidensi hiirten elinikää (34). Tämän innoittamana FTI:a (lonafarnibi) on testattu myös HGPS-potilailla. Kahden vuoden seurannassa kolmanneksella potilaista lihas- ja luumassa lisääntyivät yli 50 % laskennallisiin viitearvoihin verrattuna, ja valtimoiden elastisuus, luuntiheys ja kuulo paranivat lähes kaikilla potilailla. Lääkitys pidensi potilaiden elossaoloaikaa keskimäärin 1,6 vuotta (35). Jatkotutkimuksessa FTI-lääkitykseen yhdistettiin pravastatiini ja tsoledronihappo, jotka kummatkin estävät osaltaan proteiinien prenylaatiota. Yhdistelmähoidon todettiin lisäävän luun mineraalipitoi-



KUVA 4. Mutaatiot *LMNA*-geenissä häiritsevät lamiinien polymerisaatiota. Vasemmalla normaalin fibroblastin tuma, jossa villin tyypin lamiini A (WT *LMNA*) muodostaa sileän tumalevyn. Keskellä laajentavaa kardiomyopatiaa sairastavan potilaan fibroblastin tuma, jossa perustajamutaatio p.(Ser143Pro) saa aikaan lamiinien aggregoitumista. Oikealla progeriapotilaan fibroblastin tuma, jossa p.(Leu306Arg)-mutaatio johtaa lamiinien kiihtyneeseen sitoutumiseen ja tuman vaikeaan rakennehäiriöön. Konfokaalimikroskooppikuva, lamiini A/C-värjäys. Mittajana 5 µm.

suutta, mutta kardiovaskulaarisissa muuttujissa ei todettu eroa monoterapiaan verrattuna (36). Lähitulevaisuudessa lääkeseulonalla löydettyneen aiempaa potentimpia progeriinin vasta-vaikuttajia. Eläinmalleissa myös rapamysiini ja sirtuiiniaktivaattori revastrolia ovat osoittautuneet hyödyllisiksi. Muina tulevaisuuden strategioina on tutkittu progeriinin tuotannon estoa anti-sense-RNA-oligonukleotideilla sekä geenikorjausta CRISPR-geenisaksilla, mutta niitä ei ole vielä kokeiltu potilailla (37).

Muiden laminopatioiden tautimekanismit ovat yhä suurelta osin selvittämättä. Useiden mutaatioiden on todettu häiritsevän lamiinien sitoutumista toisiinsa, mikä voi heikentää tumalevyn rakennetta ja altistaa solustressille sekä apoptoosille kudoksissa, jotka ovat jatkuvassa mekaanisessa rasituksessa (esimerkiksi lihas-kudos) (8,38). Useissa laminopatioissa esiintyykin tuman epämuodostumia, jotka aiheutuvat joko liian jäykästä (HGFS) tai heikosta tumalevystä (DCM, EDMD) (**KUVA 4**). LINC-kompleksin välityksellä lamiinimutaatiot saattavat toisaalta häiritä solun tukirangan ja tuman välistä viestintää, jolloin solut eivät pysty vastaamaan niihin kohdistuvaan rasitukseen (1). Virheellisesti rakentunut tumalevy johtaa myös kromatiinin poikkeavaan järjestymiseen, jolloin transkriptionaalisesti inaktiivisen heterokromatiinin ja aktiivisen eukromatiinin sijainti ja luenta muuttuvat (39).

Mutantnin lamiinin poikkeava sitoutuminen transkriptiotekijöihin ja viestijäproteiineihin voi osaltaan häiritä soluviestintää kohdekudoksissa. Esimerkiksi SREBP1 on rasvasoluille spesifinen transkriptiotekijä, jonka poikkeava toiminta mutantin lamiinin läsnä ollessa on liitetty lipodystrofiaan. *LMNA*^{H222P/H222P}-hiirimalissa MAPK-signaalintireitin on osoitettu olevan yliaktiivinen ja signaalintireitin hillitseminen MEK1/2:n estäjällä (selumetinibi) paransi sydämen toimintaa ja hiirten selviytymistä (40). Toisen vaiheen tutkimuksessa p38 MAPK:n estäjästä (ARRY-371797) on alustavasti todettu hyötyä myös *LMNA*-DCM-potilailla (41).

Indusoitujen erittäin monikykyisten kantasolujen (iPSC) avulla on ymmärretty, että lamiinimutaatiot heikentävät myös kantasolujen toimintaa ja aiheuttavat reservisolukon ehtymistä viallisen solunjakautumisen tai heikentyneen elinkyvyn takia (42). Edellä kuvatut mekanismit ja eri hypoteesit eivät sulje toisiaan pois, vaan osoittavat, että erilaisten fenotyyppien taustalla on todennäköisesti kyse useamman solutason häiriön, muun perimän ja joskus myös ympäristön yhteisvaikutuksesta.

Laminopatioiden diagnostiikka

Laminopatiaa epäiltäessä potilas tulee ohjata kardiologin tai neurologin arvioon yliopistolliseen sairaalaan tai keskussairaalaan. Diagnos-

tiikka perustuu geneettisiin tutkimuksiin, joita tarjoavat muutamat julkisen terveydenhuollon yksiköt sekä geenitutkimuksiin erikoistuneet yritykset. Spesifisiä lihastauteja epäiltäessä kohdennetut PCR-pohjaiset tutkimukset voivat olla riittäviä mutta lisääntyvästi suositaan diagnostiikkaan räätälöityjä NGS-pohjaisia paneeleja. XL-EDMD:ssa emeriinimutaatio johtaa proteiinituotteen puutteeseen tumassa, jolloin lihasbiopsian immunohistokemiallinen emeriinivärjäys voi olla diagnostinen. Vaikka moniin LMNA-geenin mutaatioihin on kuvattu liittyvän tuman poikkeavuuksia (esimerkiksi tumakalvon poimuilua ja herniaatiota), nämä muutokset eivät ole spesifisiä saati diagnostisia. Kudostason histologia ei myöskään erottele LMNA-tauteja muista perinnöllisistä myopatioista, mikä puoltaa geneettisiä tutkimuksia tautia epäiltäessä. Laminopatioiden harvinaisuudesta huolimatta mutaation mahdollisuus on huomioitava erityisesti niillä potilailla, joilla todetaan laajentava kardiomyopatia ilman muuta sydänsairautta tai mikäli suvussa on tiedossa sydänperäisiä äkkikuolemia. LMNA-kardiomyopatian ennuste on keskimääräistä huonompi ja fataalin rytmihäiriön riskin takia tehostettu seuranta ja defibrilloivan tahdistimen asentaminen voi olla aiheellista. DCM-diagnostiikassa muita oleellisia tutkimuksia ovat sydämen kaikukuvaus, magneettikuvaus ja mahdollisen vajaatoiminnan muu selvittely. Skeletaalista myopatiaa epäiltäessä lihasbiopsia, ENMG, magneettikuvaus ja seerumin kreatiinihämoglobiinitasot kuuluvat rutiinitutkimuksiin. Lipodystrofiat ja erityisesti progeria ovat äärimmäisen harvinaisia, mutta viime vuosina raportoidut potilastapaukset ovat osoittaneet, että osalla potilaista tauti voi olla oirekuvaltaan lievä ja oireet kehittyä vasta aikuisiällä. Tällaisten potilaiden geneettiset selvittelyt voivat olla aiheellisia, etenkin jos potilailla esiintyy myös insuliiniresistenssiä, tyyppin 2 diabetesta, maksa-arvojen suurentumista tai rytmihäiriötaipumusta.

Lopuksi

Kahdenkymmenen viime vuoden aikana ymmärrys tumalevyn toiminnasta on lisääntynyt

merkittävästi. HGPS:n patobiologian selvittäminen on rohkaiseva esimerkki siitä, miten perustutkimuksen havainnot voivat johtaa merkittäviin edistysaskeliin translationaalisessa tutkimuksessa ja potilaiden hoidossa. Lisääntyvä tutkimus tuonee tulevaisuudessa uusia vaihtoehtoja myös muiden laminopatioiden hoitoon. Epättydyttävien hoitokokeilujen minimoimiseksi on välttämätöntä ymmärtää vieläkin tarkemmin lamiinien vuorovaikutus muiden rakenteellisten proteiinien, kromatiinin ja signaalointiproteiinien kanssa. Tämä perusbiologia voi antaa tietoa myös muiden perinnöllisten lihas- ja lipodystrofioiden patogeneesistä sekä normaaliin vanhenemiseen liittyvistä biologisista tapahtumista. ■

* * *

Kiitämme LT Manu Jokelaa (neurologia, TYKS ja TAYS), professori Bjarne Uddia (Tampereen Lihastautikeskus/TAYS ja Folkhälsans Genetiska Institut/Biomedicum, HY) ja laboratorion johtaja Juha Koskenvuota (Blueprint Genetics) käsikirjoituksen lukemisesta ja arvokkaista kommentteista.

LAURA VIRTANEN, FM, tohtorikoulutettava
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto

JOSEF GULLMETS, FT, tohtoritutkija
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto ja Bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

TIINA HELIÖ, LKT, dosentti, kardiologian erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Sydän- ja keuhkokeskus, Hyks ja Helsingin yliopisto

PEKKA TAIMEN, LT, dosentti, patologian erikoislääkäri ja kliininen opettaja
Biolääketieteen laitos, Turun yliopisto ja Tyks, laboratoriotuotantolaitos, Patologian vastuualue

SIDONNAISUUDET

Laura Virtanen, Josef Gullmets: Ei sidonnaisuuksia
Pekka Taimen: Apuraha (Piramal Imaging GmbH -sopimuksella toteutettua eturauhassyövän tutkimustyötä), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche), muut sidonnaisuudet (osakeomistus ja hallituksen jäsen Lounais-Suomen Patologian Laboratorio Oy, osakeomistus Orion)
Tiina Heliö: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Shire, Sanofi-Genzyme, Merck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi-Genzyme, Shire)

KIRJALLISUUTTA

- Gruenbaum Y, Foisner R. Lamins: nuclear intermediate filament proteins with fundamental functions in nuclear mechanics and genome regulation. *Annu Rev Biochem* 2015;84:131–64.
- de Leeuw R, Gruenbaum Y, Medalia O. Nuclear lamins: thin filaments with major functions. *Trends Cell Biol* 2018;28:34–45.
- Turgay Y, Eibauer M, Goldman AE, ym. The molecular architecture of lamins in somatic cells. *Nature* 2017;543:261–64.
- Simon DN, Wilson KL. Partners and post-translational modifications of nuclear lamins. *Chromosoma* 2013;122:13–31.
- Bickmore WA, van Steensel B. Genome architecture: domain organization of interphase chromosomes. *Cell* 2013;152:1270–84.
- Gesson K, Rescheneder P, Skoruppa MP, ym. A-type lamins bind both hetero- and euchromatin, the latter being regulated by lamina-associated polypeptide 2 alpha. *Genome Res* 2016;26:462–73.
- Dechat T, Adam SA, Taimen P, ym. Nuclear lamins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2. DOI: 10.1101/cshperspect.a000547.
- Davidson PM, Lammerding J. Broken nuclei – lamins, nuclear mechanics, and disease. *Trends Cell Biol* 2014;24:247–56.
- Swift J, Ivanovska IL, Buxboim A, ym. Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation. *Science* 2013;341:1240104.
- Szeverenyi I, Cassidy AJ, Chung W, ym. Human Intermediate Filament Database 2008. www.interfil.org.
- Tesson F, Saj M, Uvaize MM, ym. Lamin A/C mutations in dilated cardiomyopathy. *Cardiol J* 2014;21:331–42.
- Quarta G, Syrris P, Ashworth M, ym. Mutations in the lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:1128–36.
- Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:531–47.
- Kärkkäinen S, Reissell E, Heliö T, ym. Novel mutations in the lamin A/C gene in heart transplant recipients with end stage dilated cardiomyopathy. *Heart* 2006;92:524–6.
- Raffaële Di Bartetta M, Ricci E, Galluzzi G, ym. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive emery-dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000;66:1407–12.
- Zhang Q, Bethmann C, Worth NF, ym. Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of emery dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. *Hum Mol Genet* 2007;16:2816–33.
- Bonne G, Leturcq F, Ben Yaou R. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Kirjassa: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, ym, toim. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington 2004 [päivitetty 25.11.2015]. www.genereviews.org.
- Vissing J. Limb girdle muscular dystrophies: classification, clinical spectrum and emerging therapies. *Curr Opin Neurol* 2016;29:635–41.
- Jokela M, Palmio J, Sandell S, ym. Hartia-lantiodystrofioiden (LGMD) kasvava kirjo – uusia tautigeenejä löytyy myös Suomesta. *Duodecim* 2013;129:2011–20.
- Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bonnemant CG, ym. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008;64:177–86.
- Sframeli M, Sarkozy A, Bertoli M, ym. Congenital muscular dystrophies in the UK population: clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul Disord* 2017;27:793–803.
- Jeru I, Vattier C, Araujo-Vilar D, ym. Clinical utility gene card for: familial partial lipodystrophy. *Eur J Hum Genet* 2017;25. DOI: 10.1038/ejhg.2016.102.
- Hegele RA, Cao H, Liu DM, ym. Sequencing of the reannotated LMNB2 gene reveals novel mutations in patients with acquired partial lipodystrophy. *Am J Hum Genet* 2006;79:383–9.
- De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, ym. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (charcot-marietoth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002;70:726–36.
- Padiath QS, Saigoh K, Schiffmann R, ym. Lamin B1 duplications cause autosomal dominant leukodystrophy. *Nat Genet* 2006;38:1114–23.
- Rudnik-Schoneborn S, Botzenhart E, Eggermann T, ym. Mutations of the LMNA gene can mimic autosomal dominant proximal spinal muscular atrophy. *Neurogenetics* 2007;8:137–42.
- Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, ym. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause hutchinson-gilford progeria syndrome. *Nature* 2003;423:293–8.
- Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson-gilford progeria syndrome: a premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Res Rev* 2017;33:18–29.
- Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernard R, ym. Lamin A and ZMPSTE24 (FACE-1) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet* 2004;13:2493–503.
- Novelli G, Muchir A, Sangiulio F, ym. Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in LMNA-encoding lamin A/C. *Am J Hum Genet* 2002;71:426–31.
- Kubben N, Voncken JW, Konings G, ym. Post-natal myogenic and adipogenic developmental: defects and metabolic impairment upon loss of A-type lamins. *Nucleus* 2011;2:195–207.
- Kim Y, Sharov AA, McDole K, ym. Mouse B-type lamins are required for proper organogenesis but not by embryonic stem cells. *Science* 2011;334:1706–10.
- Zhang H, Kieckhafer JE, Cao K. Mouse models of laminopathies. *Ageing Cell* 2013;12:2–10.
- Yang SH, Qiao X, Fong LG, ym. Treatment with a farnesyltransferase inhibitor improves survival in mice with a hutchinson-gilford progeria syndrome mutation. *Biochim Biophys Acta* 2008;1781:36–9.
- Gordon LB, Massaro J, D'Agostino RB Sr, ym. Impact of farnesylation inhibitors on survival in hutchinson-gilford progeria syndrome. *Circulation* 2014;130:27–34.
- Gordon LB, Kleinman ME, Massaro J, ym. Clinical trial of the protein farnesylation inhibitors lonafarnib, pravastatin, and zoledronic acid in children with hutchinson-gilford progeria syndrome. *Circulation* 2016;134:114–25.
- Gordon LB, Rothman FG, Lopez-Otin C, ym. A paradigm for translational medicine. *Cell* 2014;156:400–7.
- West G, Gullmets J, Virtanen L, ym. Deleterious assembly of the lamin A/C mutant p.S143P causes ER stress in familial dilated cardiomyopathy. *J Cell Sci* 2016;129:2732–43.
- Taimen P, Pfliegerhaer K, Shimi T, ym. A progeria mutation reveals functions for lamin A in nuclear assembly, architecture, and chromosome organization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:20788–93.
- Wu W, Muchir A, Shan J, ym. Mitogen-activated protein kinase inhibitors improve heart function and prevent fibrosis in cardiomyopathy caused by mutation in lamin A/C gene. *Circulation* 2011;123:53–61.
- MacRae CA, Taylor MRG, Mestroni L, ym. Phase 2 study of A797, an oral, selective p38 Mitogen-Activated Protein Kinase inhibitor, in patients with lamin A/C-related dilated cardiomyopathy. Rooma: European Society of Cardiology Congress, 27–31.8.2016.
- Lee YK, Jiang Y, Ran XR, ym. Recent advances in animal and human pluripotent stem cell modeling of cardiac laminopathy. *Stem Cell Res Ther* 2016;7:139.

SUMMARY

Laminopathies – an expanding group of hereditary disorders

The laminopathies are a heterogeneous group of rare diseases caused by a mutation in the gene encoding either nuclear lamin or lamin-associated protein. The variable clinical phenotypes of laminopathies include dilated cardiomyopathy with conduction defects, muscular and lipodystrophies, peripheral neuropathies and very rare multisystem diseases such as premature aging disease (progeria). Since 1999, increasing numbers of lamin mutations and different clinical phenotypes have been reported and the field of lamin research has taken a big leap from basic cell biology to translational research and first clinical trials. In this article, we review the known clinical spectrum of laminopathies and discuss the complex pathobiology behind the diseases.